

Реакционная способность 6-R-5-метил-7-он-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов в реакции нуклеофильного замещения

Саватеев К.В., Борисов С.С., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет имени Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19;
тел: (343) 375-45-01; E-mail: i-kraft@yandex.ru

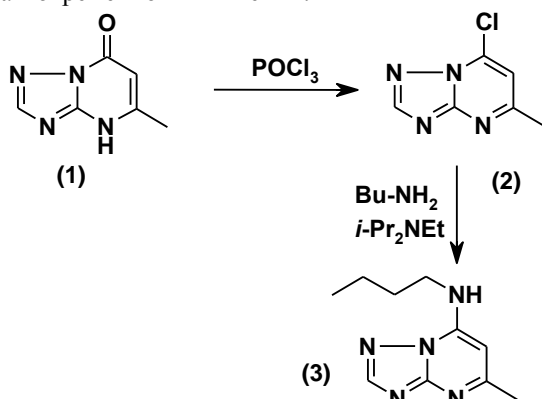
Исследована реакционная способность 6-R-5-метил-7-он-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов в реакции нуклеофильного замещения. Синтезирован ряд 5-метил-6-R-7-R-амино-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов.

Введение

Соединения ряда 7-алкиламино-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов являются перспективными предшественниками в синтезе полициклических конденсированных гетероциклов. Ключевой стадией в получении таких предшественников является реакция хлордезоксигенирования хлорокисью фосфора при участии третичных алифатических или ароматических аминов в качестве катализатора или без них. Нами исследованы легкость протекания хлордезоксигенирования в ряду 6-R-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов ($R = \text{Cl}, \text{H}, \text{NO}_2$), стабильность образующихся продуктов и их реакционная способность в дальнейшем аминировании.

Результаты и обсуждение

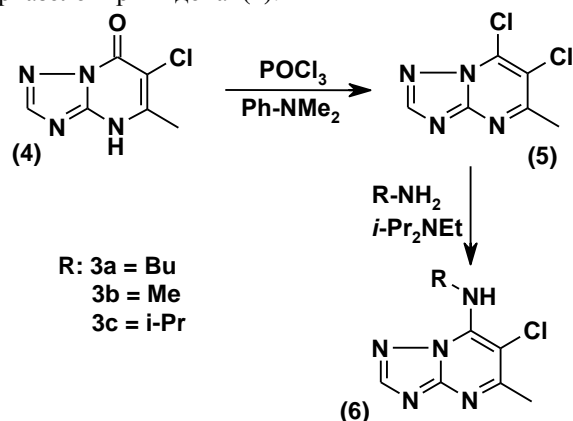
Хлордезоксигенирование триазолопиримидона (1) реализуется простым двухчасовым его кипячением в фосфорилхлориде. Продукт получается с выходом 67 %. Хлортриазолопиримидин (2) – стабильное соединение, устойчивое при хранении в обычных условиях, устойчивое к действию спиртов даже при кратковременном кипячении.



Нагревание хлорпроизводного (2) с бутиламин в ДМФА приводит к образованию 7-бутиламино-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина (3) с удовлетворительным выходом.

Проведение хлордезоксигенирования 5-метил-6-хлор-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-она (4) простым кипячением в фосфорилхлориде протекает уже не столь гладко как для соединения (1). Даже 10-часовое проведение процесса не приводит в

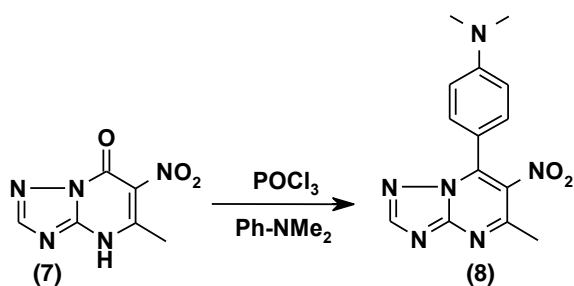
образованию продукта (5) со сколько-нибудь приемлемым выходом. Для получения 6,7-дихлортриазолопиримидина (5) 6-хлортриазолопиримидон (4) кипятят в фосфорилхлориде в присутствии 3 экв. N,N-диметиланилина. Использование большего количества основания затрудняет выделение продукта и приводит к снижению его выхода. В свою очередь, при уменьшении количества диметиланилина не достигается полное превращение триазолопиримидона (4).



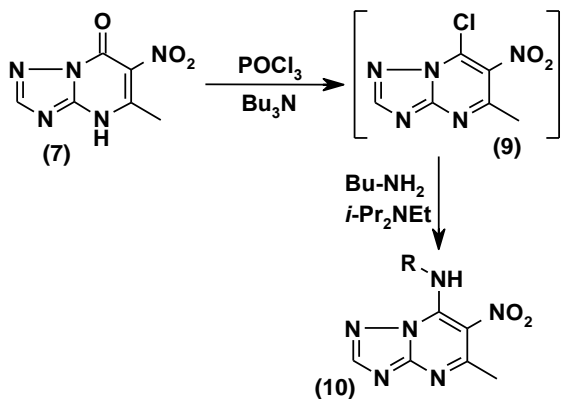
Дихлортриазолопиримидин (5) – несколько менее стабилен при хранении, чем хлортриазолопиримидин (2) и нуждается для этого в сухих условиях.

В реакциях с первичными аминами соединение (5) ведет себя достаточно активно и легко превращается в 7-алкиламино-6-хлортриазолопиримидин (6).

Литературные данные повествуют, что использование N,N-диметиланилина в реакции 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-она (7) с хлорокисью фосфора приводит к образованию 7-(4'-N,N-диметиламинофенил)триазолопиримидина (8)^{1,2}. Это, вероятно, свидетельствует о высокой $C_{(7)}$ -электрофильной реакционной способности продукта хлордезоксигенирования (9), реагирующего с диметиланилином даже в сильноокислотной реакционной среде.



Получить хлорнитротриазолопиримидин (9) удалось при использовании трибутиламина в качестве основания.



Полученное хлорпроизводное, действительно, оказалось нестабильным и его необходимо сразу по получении использовать в реакции с бутиламином. В этом случае продукт (10) получен с хорошим выходом (80 %).

Таким образом были исследованы условия хлордезоксигенирования триазолопиримидинов, устойчивость соответствующих хлорпроизводных в зависимости от природы фрагмента при атоме $\text{C}_{(6)}$ разработаны методы синтеза 7-аминотриазолопиримидинов.

Экспериментальная часть

5-метил-6,7-дихлоро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (2) – К суспензии 6.36 г (0.034 моль) (1) в 32 мл (0.34 моль) POCl_3 добавляли по каплям 12.9 мл (0.102 моль) диметиланилина при комнатной температуре при перемешивании. Полученную смесь кипятили 2.5 часа при перемешивании с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Из полученного раствора отгоняли POCl_3 в вакууме при комнатной температуре. Остаток растворяли в хлороформе и выливали в лед. Отделяли органическую фазу и промывали ее последовательно разбавленной соляной кислотой, водой, разбавленным раствором соды, водой. Сушили органический слой сульфатом натрия. Делили смесь веществ с помощью флеш-хроматографии с хлороформом. Желтый раствор, имеющий R_f 0.6 на ТСХ в хлороформе, упаривали на роторном испарителе в вакууме. Полученный желтый осадок сушили в эксикаторе над NaOH . Выход: $m = 3.4$ г, 49%

^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 2.78 (3H, с, CH_3), 8.55 (1H, с, CH).

5-метил-6-хлор-7-бутиламино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (3a) – К смеси 0.7 мл (0.007 моль) BuNH_2 , 2.2 мл (0.0127 моль) диизопропилэтил амина и 10 мл ДМФА добавляли при перемешивании 1.290 г (0.00635 моль) (2) и нагревали полученный раствор при 100°C в течении 5 часов. Упаривали ДМФА на роторном испарителе и затирали осадок с помощью эфира. Фильтровали его, промывали эфиром и перекристаллизовывали из воды. Выход: $m = 1.280$ г, 84% ^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 0.94 (3H, т, CH_3), 1.36-1.38 (2H, м, CH_2), 1.62-1.64 (2H, м, CH_2), 2.52 (3H, с, CH_3), 4.01-4.03 (2H, к, CH_2), 7.85 (1H, т, NH), 8.18 (1H, с, CH).

5-метил-6-хлор-7-метиламино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (3b) – синтезирован аналогично (3a). Выход: 86%. ^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 2.52 (3H, с, CH_3), 3.55-3.56 (3H, д, CH_3), 7.87-7.88 (1H, м, NH), 8.17 (1H, с, CH).

5-метил-6-хлор-7-изо-пропиламино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (3c) – синтезирован аналогично (3a). Выход: 91%. ^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 1.35-1.37 (6H, д, CH_3), 2.54 (3H, с, CH_3), 5.33-5.36 (1H, м, CH), 7.06-7.08 (1H, д, NH), 8.20 (1H, с, CH).

5-метил-7-хлор-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (5) – Суспензию 1.00 г (0.0066 моль) (4) в 8 мл (0.0858 моль) POCl_3 кипятили 2 часа с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, за это время получается раствор. Отгоняли избыток POCl_3 в вакууме и растворяли остаток в хлороформе. Выливали раствор в лед и промывали органическую фазу последовательно два раза разбавленным раствором соды и водой. Сушили органический слой хлоридом кальция и упаривали на роторном испарителе в белый осадок. Выход: $m = 0.750$ г, 67 % ^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 2.67 (3H, с, CH_3), 7.53 (1H, с, CH), 8.50 (1H, с, CH).

5-метил-7-бутиламино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (6) – К раствору 0.35 мл (0.0048 моль) BuNH_2 , 0.76 мл (0.0044 моль) диизопропилэтиламина и 10 мл ДМФА добавляли 0.750 г (0.0044 моль) (5). Полученный раствор нагревали при 100°C в течении 5 часов. Упаривали ДМФА на роторном испарителе и затирали осадок эфиром. Фильтровали его, промывали эфиром и перекристаллизовывали из воды. Выход: $m = 0.60$ г, 66%. ^1H ЯМР спектр в DMSO-d_6 δ , м.д.: 0.96 (3H, т, CH_3), 1.39-1.41 (2H, м, CH_2), 1.63-1.65 (2H, м, CH_2), 2.46 (3H, с, CH_3), 3.35-3.37 (2H, к, CH_2), 6.16 (1H, с, CH), 8.15 (1H, т, NH), 8.20 (1H, с, CH).

5-метил-6-нитро-7-хлор-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (8) – К суспензии 1.00 г (0.005 моль) (7) в 9.5 мл (0.1 моль) POCl_3 прикапывали при 88°C и перемешивании 1.15 мл (0.0048 моль) трибутиламина. Полученный раствор грели при 90°C

с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 3х часов. Охлаждали реакционную массу до комнатной температуры и растворяли в хлористом метиле. Выливали раствор в большое количество льда с солью и эффективно перемешивали 30 минут. Органический слой промывали последовательно два раза разбавленным раствором соды и водой. Сушили органическую фазу хлоридом кальция и упаривали на ротормном испарителе в белый осадок. Сушили в эксикаторе над NaOH. Выход: m = 0.450 г, 42%

5-метил-6-нитро-7-бутиламино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (9) – К раствору 0.11 мл (0.0012 моль) BuNH₂, 0.19 мл (0.0011 моль) диизопропилэтиламина и 10 мл ДМФА добавляли 0.240 г (0.0011 моль) (8). Грели полученный раствор при 100°C в течении 5 часов. Упаривали ДМФА на ротормном испарителе и затирали осадок эфиром. Фильтровали его и

промывали эфиром. Перекристаллизовывали из воды. Выход: m = 0.220 г, 80%. ¹H ЯМР спектр в ДМСО-d₆ δ, м.д.: 0.94 (3H, т, CH₃), 1.37-1.39 (2H, м, CH₂), 1.66-1.68 (2H, м, CH₂), 2.64 (3H, с, CH₃), 3.92 (2H, м, CH₂), 8.36 (1H, с, CH), 9.39 (1H, м, NH).

Работа была выполнена при поддержке грантов РФФИ 10-03-96083-р_урал_a и АДТП "Развитие научного потенциала высшей школы" 2.1.1/5811

Библиографический список

- 1 Кушнир М.Н.; Русинов В.Л.; Чупахин О.Н.; // Журнал органической химии - 1991 - vol. 27 - № 11 - p. 2461.
- 2 Hempel, Ute; Lippmann, Eberhard; Tenor, Ernst // Zeitschrift fuer Chemie (Stuttgart, Germany) - 1990 - vol. 30 - № 9 - p. 320 – 321.